

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

23

(11)Publication number : 07-069883

(43)Date of publication of application : 14.03.1995

(51)Int.Cl.

A61K 31/275
A61K 31/275
A61K 31/275
C07C291/10

(21)Application number : 05-237140

(71)Applicant : SNOW BRAND MILK PROD CO LTD

(22)Date of filing : 31.08.1993

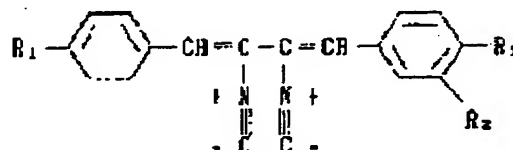
(72)Inventor : NAKAYAMA MASAJI
KIMURA KENICHI
NAKAMURA JUNJI
TAKADA TAKEKO
YOSHIHAMA MAKOTO

(54) AROMATASE INHIBITOR

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain an aromatase inhibitor containing xanthocillin X as an active component, effective for inhibiting aromatase activity and useful for the treatment of female hormone dependent diseases such as mammary cancer, uterus cancer, ovary cancer, endometriosis and hysteromyoma and male hormone dependent diseases such as prostatomegaly and prostatic cancer.

CONSTITUTION: This aromatase inhibitor contains xanthocillin X of the formula (R1 to R3 are each H, OH, sulfuric acid ester or a 1-8C alkyloxy), its analogous compound or its salt as an active component. The agent is useful for the treatment of hormone-dependent diseases by the inhibition of aromatase. It is preferably administered at a daily dose of 1μg to 10g in several divided doses for adult.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 27.04.1995

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 2657614

[Date of registration] 06.06.1997

[Number of appeal against examiner's decision]

BEST AVAILABLE COPY

of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

06.06.2000

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-69883

(43) 公開日 平成7年(1995)3月14日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/275	ACV	9454-4C		
	ADU			
	AED			
C 0 7 C 291/10		7188-4H		

審査請求 未請求 請求項の数2 F D (全 4 頁)

(21) 出願番号 特願平5-237140
 (22) 出願日 平成5年(1993)8月31日

(71) 出願人 000006699
 雪印乳業株式会社
 北海道札幌市東区苗穂町6丁目1番1号
 (72) 発明者 中山 正次
 栃木県宇都宮市西川田本町1丁目17-14
 (72) 発明者 木村 賢一
 栃木県宇都宮市平松町878-9
 (72) 発明者 中村 純二
 栃木県下都賀郡石橋町石橋578-15 西浦
 ハイツ2-4
 (72) 発明者 高田 健子
 栃木県宇都宮市西刑部町2540-11
 (74) 代理人 弁理士 藤野 清也

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アロマターゼ阻害剤

(57) 【要約】

【目的】 新規なアロマターゼ阻害剤の提供。

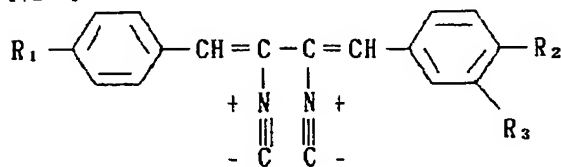
【構成】 キサントシリンX、その類縁化合物あるいはその薬理的に許容される塩を有効成分とするアロマターゼ阻害剤。

【効果】 アロマターゼ活性を阻害することにより、性ホルモン依存性疾患、例えば乳癌、前立腺肥大症等を低用量で治療することができる。

【特許請求の範囲】

【請求項１】 次の一般式（１）で表されるキサントシンＸ及びその類縁化合物及びその薬理的に許容される塩を有効成分とするアロマトーゼ阻害剤。

【化1】



(式中、R₁、R₂及びR₃は、水素、水酸基、硫酸エステル基及び炭素数1から8の直鎖または分岐状のアルキルオキシ基よりなる群から選択される基を示し、これらの基は同一であってもあるいは異なってもよい。)

【請求項２】 アロマターゼ阻害によりホルモン依存性疾患を治療する請求項１記載の剤。

【発明の詳細な説明】

[0 0 0 1]

【産業上の利用分野】本発明はキサントシリンX及びその類縁化合物がアロマターゼ阻害活性を有することを見だし、この作用を利用したアロマターゼ阻害剤に関する。本発明のアロマターゼ阻害剤は、ホルモン依存性疾患治療に使用することができる。

【0002】

【従来の技術】生体内のエストロジェンは多くの疾患と関係しており、女性ホルモン依存性疾患である乳癌、子宮癌、卵巣癌、子宮内膜症、子宮筋腫などがエストロジェンによって症状の増悪が引き起こされる。従って、生体内のエストロジェン合成酵素であるアロマターゼを阻害することで生体内エストロジェン量を低下させ、これらの疾患を治療する試みが多くなされている。また、いくつかの男性ホルモン依存性疾患である前立腺肥大症や前立腺癌などもこのアロマターゼ活性を阻害することで治療できる。今日までこのアロマターゼ阻害剤に関しては多くの研究があり、幾多の化合物についてその阻害作用が調べられてきた。これら阻害剤はその構造から大きく①ステロイド系化合物と②非ステロイド系化合物に分けられる。ステロイド系化合物はそのほとんどがアロマターゼ基質であるアンドロステンジオンの誘導体であり、また非ステロイド系化合物は複素環化合物のイミダゾール系化合物である。一方、このアロマターゼ阻害剤を天然物に求める研究はほとんど行われておらず、J. Antibiotics, 44巻、589-599(1991) が知られている程度である。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明者らはアロマト
ーゼ阻害活性を有し、かつ今までにその活性が知られて
いないユニークな構造の化合物をえるべく鋭意探索研究

を行ったところ、意外にも従来公知の抗菌作用を有するキサントシリンX及びその類縁化合物が極めて高いアロマターゼ阻害活性を有することを見だし、この作用を利用するとホルモン依存性疾患の治療に利用できるという知見を得て、本発明を完成するに至った。本発明のアロマターゼ阻害活性を有するキサントシリンX及びその類縁化合物は公知の物質であるが、今回初めてアロマターゼ阻害活性があることを見だし、しかも今までに知られている微生物由来のアロマターゼ阻害活性物質よりも遙かに活性が強く、現在知られている最も強いアロマターゼ阻害剤とはほぼ同等の阻害活性を示し、しかも既存のアロマターゼ阻害剤とは全く異なった構造を示すことを見だした。すなわち、本発明の課題は、活性、体内での吸収、排泄、安全性などで有利な新規なアロマターゼ阻害剤を提供することにある。さらに、本発明の課題はアロマターゼ阻害活性を利用して新規なホルモン依存性疾患治療薬を提供することにある。

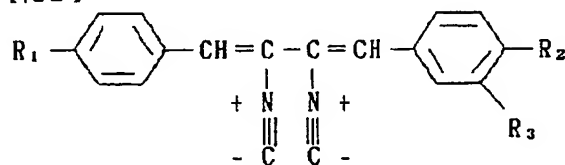
【0004】

【課題を解決するための手段】本発明は次の一般式

(1)で示されるキサントシリンX及びその類縁化合物を有効成分とするアロマターゼ阻害剤に関する。

【0005】

【化2】



(式中、 R_1 、 R_2 及び R_3 は、水素、水酸基、硫酸エステル基及び炭素数 1 から 8 の直鎖または分岐状のアルキルオキシ基よりなる群から選択される基を示し、これらの基は同一であってもあるいは異なっているいてもよい。) 炭素数 1 から 8 の直鎖または分岐状のアルキルオキシ基には、メトキシ、エトキシ、プロピオニルオキシ、イソプロピオニルオキシ、ブチロキシ、sec-ブチロキシ、t-ブチロキシ等の低級アルキルオキシ基、ベンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル等の直鎖状のアルキルオキシ基あるいはこれらの分岐状のアルキルオキシ基を例示することができる。また、本発明の有効成分化合物は、塩酸、磷酸、金属塩等と薬理的に許容される塩を形成する。本発明の有効成分にはこのような薬理的に許容される塩となった前記化合物をも包含する。本発明は、このようなアロマトーゼ阻害活性を利用してこの剤をホルモン依存性疾患治療薬に用いることができる。従って、前記したように乳癌、子宮癌、卵巣癌、子宮内膜症、子宮筋腫などの女性ホルモン依存性疾患や前立腺肥大症、前立腺癌などの男性ホルモン依存性疾患の治療に用いることができる。

【０００６】本発明の式（１）で示される化合物のうち

R₁、R₂がそれぞれ水酸基でありR₃が水素である化合物はキサントシリンXとして、R₁がメトキシ基、R₂が水酸基、R₃が水素である化合物はキサントシリンXモノメチルエーテルとして、R₁及びR₂がメトキシ基、R₃が水素である化合物はキサントシリンXジメチルエーテルとして、R₁、R₂及びR₃がそれぞれメトキシ基である化合物はキサントシリンXジメチルエーテルメトキシとして、R₁がメトキシ基、R₂が硫酸エステル基、R₃が水素である化合物はキサントシリンXモノメチルエーテル硫酸エステルとしてそれぞれ公知の化合物である。これらの化合物は、例えばキサントシリンXは、V E B Arzneimitiel werkDresden 社でBrevicidの名称で製造されている(Pharmazie 12, 567-580(1957), The Merck Index 第10版 第9873項)。また、これらの誘導体も従来よく知られている(同上誌)。さらに、これらの化合物を、微生物より得る方法としては、*Dichotomomyces albus* Saitoを培養して培養液中からキサントシリンXモノメチルエーテルを単離精製する方法[J. Antibiotics 21, 587-591(1968)]、*Aspergillus* sp. (Strain No. 208又はNo. 98)を用いてキサントシリンXジエチルエーテル及びキサントシリンXジメチルエーテルメトキシを単離する方法[J. Antibiotics 21, 671-679(1968)]あるいは*Aspergillus* sp. No. FA 2692を培養してキサントシリンXモノメチルエーテル硫酸エステルを単離精製する方法[J. Antibiotics 46, 687-688(1993)]等が知られている。従って、この化合物は公知の方法によって得ることができ、また可能ならば全合成化学的ないし半合成化学的製造方法によってつくることができる。これらのキサントシリンXを代表とするキサントシリン類は、抗菌作用を有するため抗菌剤、あるいは抗ウイルス剤、駆虫剤などとして利用できると報告されている。

【0007】上記アロマターゼ阻害物質のキサントシリンX及びその類縁化合物は、常法により錠剤、散剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、注射剤、吸入剤、または外用剤等の製剤とすることができ、経口または非経口投与により抗ホルモン依存性疾患治療薬として臨床に供される。投与量は治療すべき症状及び投与方法により左右されるが、一般的には、成人1日あたり1μgから10gを1日数回に分けて投与することができる。

【0008】前記のように経口投与の製剤形態としては、錠剤、散剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤などがあり、これらの製剤には賦形剤として、澱粉、乳糖、マンニット、エチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチル

*ルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等が配合され、潤沢剤としてステアリン酸マグネシウムまたはステアリン酸カルシウムが添加される。一方、ゼラチン、アラビアゴム、セルロースエステル、ポリビニルピロリドン等が結合剤として用いられる。注射剤、吸入剤、外用剤等の非経口のための製剤としては無菌の水性または非水性の溶剤、または乳濁剤があげられる。非水性の溶液剤または懸濁剤の基剤としてはプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセリン、オリーブ油、とうもろこし油、オレイン酸エチル等が用いられる。一方、坐剤の基剤としてはカカオ脂、マクロゴール等を用いることができる。

【0009】次に実施例及び実験例を示し、本発明をさらに具体的に説明する。

【実施例】

【0010】

【実施例1】1錠あたり、キサントシリンX 10mg、ヒドロキシプロピルセルロース 30mg、乳糖 57mg及びステアリン酸マグネシウム 3mgの合計100mgになるように、これらの成分及び分量を配合し、この混合物を打錠して製剤を製造した。

【0011】

【実施例2】本発明のアロマターゼ阻害物質キサントシリンX及びその類縁化合物は次のような生理活性を有する。

アロマターゼ阻害剤

キサントシリンX及びその類縁化合物のメタノール溶液を用いて、アロマターゼ阻害活性は E. A. Thompsonらの方法(J. Biol. Chem., 249巻, 5364-5372頁, 1974年)に準じ、ヒト胎盤よりアロマターゼを抽出精製し、[1β-³H]アンドロステジオンを基質とした酵素活性測定法における値から阻害率を算出した。阻害率は、次の式に基づいて算出した。

$$\text{阻害率}(\%) = (1 - \text{試験区酵素活性値} / \text{対照区酵素活性値}) \times 100$$

キサントシリンX及びその類縁化合物の上記の方法で得られる50%アロマターゼ阻害濃度を以下に示した。尚、活性の比較の為にイミダゾール系のアロマターゼ阻害剤であるCGS 16949Aも用いて活性を測定した。このように、ヒト胎盤由来アロマターゼに対する高い阻害作用はキサントシリンX及びその類縁化合物に特有の性質であると考えられる。

【0012】

試験化合物	50%アロマターゼ阻害濃度 (μg/ml)
キサントシリンX	0.024
キサントシリンXモノメチルエーテル	0.054
キサントシリンXジメチルエーテル	0.024

5

6

キサントシリンXジメチルエーテルメトキシ

0.26

キサントシリンXモノメチルエーテル硫酸エステル

0.086

CGS16949A

0.038

【0013】

【発明の効果】本発明のキサントシリンX及びその類縁
化合物は従来のアロマターゼ阻害剤に無い新しい構造を*

*有し、アロマターゼ阻害活性の高いものであり、従来の
阻害剤よりも低用量で作用し、ホルモン依存性疾患治療
剤として有用である。

フロントページの続き

(72)発明者 吉浜 誠

栃木県宇都宮市江曾島町1400-8